Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit-Berlin
(Leiter: Prof. Dr. R. Jaffe).

Nierendurchströmung mit Cholesterinlösungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Max Lewy

aus Berlin

Tag der Promotion: 5. 5. 1933

Dr. Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29.

296

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Gocht

Referent: Prof. Dr. Rössle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters

George Lewy

gewidmet

Ablagerungen von Fetten und Lipoiden in der Niere werden bei den verschiedensten Erkrankungen beobachtet. Eine Reihe von Autoren hat sich bemüht Klarheit zu gewinnen, was für Lipoide in Frage kommen, und wodurch die Ablagerung erfolgt, z. B. hat Iwantscheff gezeigt, daß in bezug auf den Zusammenhang zwischen Lipoidart und der ursächlichen Erkrankung bestimmte Regeln existieren, und daß Cholesterin, besonders Cholesterinfettsäuregemische vor allem bei Glomerulonephritis, bei genuiner Schrumpfniere und bei der Amyloidnephrose in den Nierenepithelien gefunden werden. Die Krankheit, bei der die größten Mengen von Cholesterin gefunden werden, die im Nierenepithel abgelagert sind, ist jedoch die Lipoidnephrose. An dieser Stelle kann nicht auf die gesamte Literatur über die Lipoidnephrose eingegangen werden; es sei nur unter anderem besonders auf die Arbeiten von Löwenthal verwiesen. Bei dieser Krankheit wurde die Frage erörtert, ob es sich bei den in den Nieren abgelagerten Lipoiden um eine Entstehung an Ort und Stelle handelt, oder ob diese Ablagerung eine Folge einer allgemeinen Stoffwechselstörung ist. Die meisten der neueren Autoren (Volhard, Fahr, Löwenthal, Dieboid, Munk) nehmen an, daß eine primäre Stoffwechselerkrankung vorliegt, und daß die Ablagerung in der Niere erst eine Folge dieser Störungen sei. Die groben Veränderungen, die Schlüsse auf eine Stoffwechselerkrankung zulassen, ergeben chemische Analysen des Blutes. Achard und Codonnuis fanden im Blut von an Lipoidnephrose Erkrankten eine beträchtliche Erhöhung der Cholesterinwerte. Galdi und Cataldo, die ebenfalls über die Blutzusammensetzung bei der Lipoidnephrose arbeiteten, fanden ebenfalls eine Erhöhung des Cholesteringehaltes, außerdem aber auch eine Verminderung des Gehaltes an Albuminen. Die Cholesterinwerte, die normalerweise 0,1—0,2 g% betragen, waren bis auf das Doppelte erhöht. Nach den chemischen Untersuchugen kann man also sagen, daß die Lipoidnephrose der Ausdruck einer Cholesterinämie bei gleichzeitiger Störung des Fett-Eiweißgleichgewichtes ist. Welche Faktoren noch beim Zustandekommen der Lipoidnephrose mitsprechen, ist unbekannt. Mög-

---

* Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft für die Deutsche Wissenschaft.

licherweise ist auch die Milz bei dieser Erkrankung mitbeteiligt. Es scheint, daß sie imstande ist, eine Cholesterinämie zu verhindern oder, wenn im Blut zu viel Cholesterin ist, dieses in verstärktem Maße abzubauen. P. Seu beobachtete den Cholesteringehalt des Blutes bei splenektomierten Menschen. Vor der Splenektomie war der Cholesteringehalt in allen Fällen um 0,1 g% konstant. Nach der Operation stiegen die Werte allmählich an, um im Lauf von 8 Monaten bis auf 0,2 g% zu kommen. Weitere Untersuchungen und Urinbefunde fehlen.

Die Bedeutung der Cholesterinämie für das Zustandekommen einer Lipoidnephrose hat man auch experimentell zu erforschen versucht.

Sehr wesentlich in diesem Zusammenhang sind die Versuche von M. Schmidtmann, die an Ratten Versuche zur Erzeugung von Schrumpfnieren anstellte. Nach Milzexstirpation verfütterte sie Cholesterin an die Tiere. Sie konnte auf diese Weise in länger dauernden Versuchen Schrumpfnieren erzeugen. Bei frühzeitig zur Sektion gekommenen Tieren beobachtete sie in deren Nieren, und zwar im tabulären Teil eine starke Lipoidablagerung. Die stark verfetteten Harnkanälchen boten ein Bild, das mit der Lipoidnephrose eine gewisse Ähnlichkeit hatte.

Die Beobachtungen von Seu und die Experimente von M. Schmidtmann deuten zwar auf eine Beteiligung der Milz hin, sie geben jedoch keine Erklärung für das Zustandekommen der Stoffwechselstörung, die zur Lipoidnephrose führt.

Wesentlich ist noch in diesem Zusammenhang die Arbeit von Schönheimer, der Tiere mit Cholesterin fütterte und ihnen während der Fütterungsperiode täglich Adrenalin injizierte. Er fand, daß bei der Cholesterinfütterung und gleichzeitiger Adrenalingabe das Gewebe mehr Cholesterin anlagerte als bei alleiniger Fütterung mit Cholesterin ohne Adrenalininjektionen. Wenn auch der Autor von einer anderen Fragestellung ausging, so zeigen seine Ergebnisse doch, daß durch eine solche primäre Störung des Stoffwechsels, wie sie die Adrenalinzufuhr bedeutet, die Ablagerung des Cholesterins gefördert wird. Diese Versuche zeigen also, daß es in der Niere unter bestimmten Umständen zu einer mehr oder weniger hochgradigen Cholesterinablagerung kommen kann. Während aber die bisher genannten Autoren noch durch bestimmte Eingriffe versuchten, allgemeine Stoffwechselstörungen zu erzeugen, zeigten die Versuche von Schönheimer und Löwenthal, daß schon eine durch Fütterung erzeugte langanhaltende Hypercholesterinämie ausreicht, um in den Nieren Lipoide zur Ablagerung zu bringen. Diese können soweit gehen, daß sie, wie es Löwenthal angibt, die gleichen Bilder bieten, wie in den Fällen von Lipoidnephrose die Niere des Menschen.

Man sieht also, daß es im Experiment gelingt, durch Erhöhung des Blutcholesterinspiegels in den Nieren ausgedehnte Cholesterinablagerungen zu erzeugen, die weitgehend dem Bild der menschlichen Lipoidnephrose gleichen.

Es erschien daher von Interesse zu untersuchen, ob es gelingt, in menschlichen Nieren Cholesterin zur Ablagerung zu bringen, wenn man ihnen eine erhöhte Cholesterinmenge anbietet. Selbstverständlich ist es nicht möglich, solche Versuche am lebenden Menschen auszuführen. Wir wissen aber durch die Versuche von Krawkow, Anitschkow und deren Mitarbeitern, daß menschliche Organe, die den Leichen entnommen sind, bei künstlicher Durchströmung mit Pharmaca noch weitgehende Reaktionen zeigen, und daß es dabei gleichgültig ist, ob das Organ unmittelbar nach dem Tode oder erst einige Zeit später der Leiche entnommen worden ist. Die Autoren sahen noch bis zu 72 Stunden nach dem Tode die Reaktionen in fast gleicher Weise eintreten wie zu Anfang.

Meine Versuche gingen also dahin, die menschlichen Nieren, wie sie von den Sektionen gewonnen werden, nach der Methode von Krawkow zu durchströmen. Der Durchströmungsflüssigkeit wurde dabei Cholesterin zugesetzt. Durch chemische Untersuchung der durchströmten Flüssigkeit — und zwar gesondert Untersuchung der, die aus der Vene, und der, die aus dem Ureter gewonnen wurde — sollte festgestellt werden, wieviel Cholesterin etwa in der Niere zurückgehalten wurde. Vor allem sollte durch vergleichende chemische Untersuchungen festgestellt werden — Analyse der durchströmten und Analyse der undurchströmten Niere — um wieviel der Chelesteringehalt nach der Durchströmung anstieg. Schließlich sollte noch durch mikroskopische Untersuchungen festgestellt werden, ob und wo Cholesterin in der Niere nach der Durchströmung sichtbar würde.

Für die Durchströmung benutzte ich eine Apparatur, die der entspricht, wie sie von Krawkow und Anitschkow gebraucht wurde. Diese Apparatur soll hier nicht im einzelnen beschrieben werden, da zur Zeit am hiesigen Institut Herr Dr. Lämmerhirt, der umfangreiche Versuche mit durchströmten Nieren vornimmt, über seine Versuchsergebnisse bald berichten und dabei eine genaue Schilderung der Apparatur geben wird. Im folgenden sollen nur einige mir wesentlich erscheinende Punkte berührt werden.

Um einen möglichst konstanten Flüssigkeitsdruck zu erzielen, wurde die Cholesterinlösung in eine große Flasche gefüllt, die an ihrem Boden eine Ausflußöffnung hatte und mit der Luft durch ein bis fast auf den Boden reichendes Steigrohr in Verbindung stand. Aus der Flasche floß die Lösung in ein luftdicht abschließbares 1 m langes zylindrisches Rohr, aus diesem durch einen Thermostaten, der auf 41 ° gehalten wurde, in die Arteria renalis. Das Prinzip des Apparates ist folgendes: Der tatsächliche Durchströmungsdruck hängt ab von dem Höhenunterschied zwischen Niere und dem Flüssigkeitsniveau in dem zylindrischen Rohr. Da die Höhe der Luftsäule in dem zylindrischen Rohr durch einen an seinem oberen Ende angebrachten Hahn variierbar ist, kann der Wasserdruck im Bereich der Länge des Rohres (1000 mm H_2O

= 77 mm Hg) verändert werden. Wenn bei der Durchströmung der Wasserspiegel im Rohr sinkt, wird dadurch die über ihm stehende Luftsäule verdünnt, und aus der hochgestellten als Reservoir dienenden Flasche kann die Lösung bis zum Ausgleich der entstandenen Niveaudifferenz nachfließen. Das Steigrohr in der Reservoirflasche hat den Zweck, auch den Druck der nachfließenden Flüssigkeit möglichst konstant zu halten. Änderungen des Druckes während der Versuche durch Veränderung der Flüssigkeitssäule im Zylinderrohr haben auf den Ablauf nur einen geringen Einfluß. Es änderte sich lediglich die Geschwindigkeit, und auch diese nur in geringem Grade. Vorgenommen wurden die Versuche bei einem Wasserdruck von 1500 mm H_2O = 115 mm Hg. Die Durchströmungszeit betrug etwa 1 Stunde.

Zur Durchströmung verwandte ich eine 0,3% Cholesterinlösung. Dieser Prozentsatz wurde gewählt, weil er ungefähr dem Blutcholesteringehalt des Menschen bei der Lipoidnephrose entspricht. Außerdem entsprach diese Konzentration der höchstmöglichen, die ich herstellen konnte. Die Cholesterinlösung wurde jedesmal in Ringerlösung hergestellt, um den physiologischen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen.

Herstellung der Lösung:

Krystallinisches Cholesterin, das mir freundlicherweise von der Firma Promonta zur Verfügung gestellt war, wurde in Aceton gelöst; und zwar konnten 5 g Cholesterin in 50 ccm Aceton gelöst werden. Diese konzentrierte Acetoncholesterinlösung wurde schnell in 1 l Ringerlösung gebracht. Es entstand dabei neben der kolloidalen Lösung eine gröbere Emulsion, die durch Filtrieren aus der Lösung entfernt wurde. Der Gehalt des Filtrates an Cholesterin betrug 0,3%.

Bei dieser Art der Lösung war zu befürchten, daß die gewebsschädigende Wirkung des Acetons die Versuchsergebnisse beeinträchtigen könnte. Es wurde daher in einer Reihe von Versuchen eine Cholesterinlösung verwandt, die von der Firma I. G. Farben hergestellt und mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Der Gehalt dieser Lösung an Cholesterin war etwas höher; durch geeignetes Verdünnen wurde er auf den gleichen Prozentsatz wie den der eben beschriebenen Lösung gebracht. Die Herstellung dieser Lösung ist mir unbekannt; es wurde mir jedoch vom Vertreter der I. G. versichert, daß das Lösungsmittel keinerlei Gewebsschädigungen machte, da es in gleicher Weise die Basis für viele Injektionsmittel am Menschen böte. Ich möchte schon jetzt hervorheben, daß in meinen Ergebnissen keinerlei Unterschied zwischen beiden Lösungsmitteln sichtbar war. Man kann also in diesen Versuchen die gewöhnliche Acetoncholesterinlösung als für das Nierengewebe unschädlich ansehen.

Für die Versuche wurden die Nieren laufend aus dem Sektionsmaterial genommen, das im hiesigen Institut verarbeitet wurde. Es zeigte sich aber bald, daß nur solche Fälle verwertbar waren, die bis 24 Stunden nach dem Tode seziert worden sind. Es ergab sich nämlich, daß die Nieren, wenn sie erst später der Leiche entnommen werden, wesentlich anders reagieren als die frischeren. Während, wie noch später ausgeführt wird, diese Nieren das Cholesterin vollkommen zurückhielten, floß es bei den älteren Nieren restlos mit der Durchströmungsflüssigkeit aus der Nierenvene ab. Es mußte infolgedessen annähernd gleich frisches Material zu den Versuchen

genommen werden, um keine Unterschiede zu bekommen, die auf die beginnende Fäulnis zurückzuführen waren. In 3 Fällen konnten Nieren durchspült werden, die 3 Stunden nach dem Tode der Leiche entnommen waren. In der Reaktion zeigte sich kein Unterschied gegenüber den später entnommenen, so daß man also sagen kann, daß in der Reaktion der Nieren in den ersten 24 Stunden nach dem Tode kein Unterschied besteht. Um größtmögliche Gefäßdichtigkeit zu erhalten, wurden die Nieren mit der ganzen Kapsel, mit der Nebenniere und dem sie umgebenden Fettgewebe herausgenommen. Die Arteria renalis wurde dicht an ihrer Abgangsstelle aus der Aorta abgeschnitten, die Vena renalis dicht an ihrer Einmündungsstelle in die Vena cava. Der Ureter wurde möglichst lang gelassen und erst im kleinen Becken abgeschnitten. In die Arterie, in die Vene und in den Ureter wurden Glaskanülen eingebunden. Die eine Niere wurde jedesmal mit der cholesterinhaltigen Ringerlösung durchströmt, die andere Niere zur Kontrolle mit reiner Ringerlösung blutleer gemacht. Die Blutleere mußte aus zwei Gründen hergestellt werden.

1. Bei Anwesenheit von Blut in den Kontrollnieren hätte die chemische Analyse selbstverständlich erhöhte Werte ergeben, die nicht mit denen der anderen Niere hätten verglichen werden können, da ja die eine durch die Durchströmung blutleer geworden ist, und da bei der anderen bluterfüllten der Blutcholesteringehalt mitbestimmt worden wäre.

2. Es hätten sich aber auch bei der mikroskopischen Untersuchung Differenzen ergeben. Es ist hier auf die Arbeit von Groß und Vorpahl hinzuweisen. Sie haben Nieren mit Ringerlösung durchströmt. Dabei fanden sie, daß die Rinde nach der Durchströmung einen erhöhten Fettgehalt aufweist. Wenn auch Munk nachgewiesen hatte, daß diese Verfettung keine degenerative sei, sondern daß nur ein Sichtbarwerden vorher unsichtbarer Fette vorliegt, so mußten doch, um gleiche mikroskopische Bilder zu erzielen, beide Nieren durchströmt werden.

Im ganzen wurden 38 Nieren untersucht, die größtenteils aus höherem Lebensalter stammten. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre. Kindernieren sind nicht zur Durchströmung genommen worden. Einzelne Fälle, die aus jugendlichem Alter stammten, verhielten sich wie die älteren. Die Durchströmungszeit dauerte 1 Stunde. In dieser Zeit flossen 2 l Flüssigkeit durch die Nieren. Eine längere Dauer der Versuche erwies sich als zwecklos, da dann der Durchfluß allmählich verlangsamte, um bald gänzlich aufzuhören. Die Nieren quollen bei der Durchströmung ziemlich stark auf; diese Quellung scheint die Ursache für die bei verlängerter Versuchsdauer eintretende Zu- und Abflußhemmung zu sein.

Die aus dem Ureter der Vene abfließende Flüssigkeit wurde in 5 Fällen chemisch untersucht. Die Analysen wurden nach der Methode von Authenrieth-Funk vorgenommen. In diesen Flüssigkeiten ließ sich kein Cholesterin nachweisen. Da die abfließende Flüssigkeit immer wasserklar war, also nur molekular gelöste Körper enthalten konnte, das Cholesterin aber nur kolloidal löslich ist, konnte ich mich in den restlichen Fällen damit begnügen, in der aus Ureter und Vene abfließenden Flüssigkeit das Tyndalphänomen zu prüfen. Sein Ausfall war stets negativ. Nach der Durchströmung wurden beide Nieren dekapsuliert. Hierbei entleerte sich

— wahrscheinlich aus kleinen Blutgefäßen — eine geringe Menge cholesterinhaltiger Flüssigkeit. (Positives Tyndalphänomen, in 5 Fällen qualitativ chemischer Nachweis.) Es war also in allen Fällen die Gesamtmenge des in der Durchströmungsflüssigkeit enthaltenen Cholesterins zurückgehalten worden.

Die Nieren wurden dann durch einen Längsschnitt aufgeschnitten. Nach der Sektion fiel das während der Durchströmung erheblich gequollene Organ zusammen. Aus dem Gewebe trat Flüssigkeit in reichlicher Menge aus, die mit der im Nierenbecken enthaltenen (10—14 ccm) zusammen aufgefangen wurde; dieses Gemenge aus beiden Flüssigkeiten, von denen die im Nierenbecken enthaltene sicher cholesterinfrei war, wurde chemisch analysiert. Der Cholesteringehalt entsprach dem der Durchströmungslösung oder war um einige Prozent (bis zu 5%) höher.

Ein Stück des Organs wurde zur mikroskopischen Untersuchung in Formalin fixiert. Ein zweites Stück, im Gewicht von 2 g, dem auf der Schnittfläche 2 Markkegel entsprachen, wurde zu einem feinen Brei verarbeitet. Die Analysen wurden in dem chemischen Laboratorium des Krankenhauses (Leiter Prof. Dr. Jakobi) von mir ausgeführt. Es wurden in jedem Fall die Cholesterinwerte der durchströmten und zur Kontrolle die der entbluteten Nieren bestimmt. Die Analysen wurden colorimetrisch nach der Methode von Authenrieth und Funk gemacht. Kontrollanalysen, die mit Hilfe der Digitoninmethode ausgeführt wurden (6 Fälle), ergaben die gleichen Resultate wie die colorimetrisch untersuchten. Die Cholesterinwerte der durchspülten Nieren waren im Verhältnis zu den entbluteten stets wesentlich erhöht.

Zur besseren Orientierung habe ich eine Reihe von Fällen tabellarisch zusammengestellt. Um diese Tabelle nicht unnötig groß zu machen, ist nur eine Auswahl der durchströmten Fälle wiedergegeben.

Vollkommen einheitlich fand sich in allen Fällen der Befund, daß sämtliches Cholesterin in der Niere retiniert worden ist. In keinem einzigen Fall war in der Flüssigkeit, die die Niere passiert hatte, noch Cholesterin nachweisbar.

Überblickt man nun die einzelnen Fälle, so ergibt sich, daß bei der chemischen Untersuchung der Nierensubstanz sehr verschiedene Werte gefunden worden sind. Ebenso waren aber auch die Zahlen, die die prozentuale Zunahme des Cholesterins angeben, verschieden. Wenn man nämlich einerseits sieht, daß in jedem Fall die gleiche Menge Cholesterin durchströmt worden ist, daß ferner in jedem Fall die gesamte Menge Cholesterin zurückgehalten worden ist, daß aber trotzdem die Cholesterinwerte in der Nierensubstanz so verschiedene Zunahmen zeigen, so scheint dies zunächst ein Widerspruch zu sein.

Tabelle 1.

Sektion	Alter	Geschlecht	Diagnose	Cholesterin			
				Durchströmt	Kontrolle	Vermehrung	
864	62	w.	Hirntumor, Herzhypertrophie	2,8	1,4	1,4	100
879	60	m.	Apoplexie, Herzhypertrophie	3,7	2,4	1,3	54
881	72	w.	Hirnblutung, Herzhypertrophie	1,7	1,1	0,6	54
882	70	w.	Lungenembolie, Herzhypertrophie	1,3	0,8	0,5	52
889	74	w.	Erysipel, Nephritis, Herzhypertrophie	2,9	1,9	1,0	52
898	53	m.	Mesaortitis, Herzhypertrophie	2,7	1,6	1,1	68
895	59	m.	Schädelbasisfraktur, Herzhypertrophie	2,8	1,8	1,0	55
909	47	w.	Pleuraempyem, Herzhypertrophie	2,7	1,8	0,9	50
826	56	w.	Mammacarcinom. Herzhypertrophie	1,8	1,1	0,7	63
853	59	m.	Tuberkulose, Herzdilatation und Herzhypertrophie	2,3	1,7	0,6	35
859	39	m.	Bronchopneumonie, Herzdilatation und Herzhypertrophie	3,6	2,5	1,1	44
869	55	w.	Pleuracarcinose, Herzdilatation	2,7	1,9	0,8	42
870	29	w.	Tuberkulose, Herzdilatation	2,6	1,8	0,8	42
858	74	w.	Thrombus in Pulmonalis und im rechten Ventrikel	2,7	1,7	1,0	58
876	45	m.	Gesichtsfurunkel, Lungenabscesse	0,9	0,8	0,1	12
828	72	w.	Cholecystitis, Herzdilatation	3,2	2,5	0,7	28
877	64	w.	Anaemia perniciosa, Tigerherz	1,2	1,2	0,0	0
868	71	w.	Embolus im rechten Ventrikel	0,9	0,62	0,28	45
886	66	m.	Mesaortitis luica, Stauung, Dilatation	—	—	—	—
888	34	w.	Hirntumor	2,4	1,7	0,7	41
892	40	m.	Dicke Pleuraschwarten mit Eiterherden	0,9	0,85	0,05	5

Will man diesen auffälligen Widerspruch erklären, so ergeben sich meines Erachtens 2 Möglichkeiten:

Die eine wäre die: Der Cholesteringehalt der Nieren, also der der linken und der der rechten wäre schon an und für sich verschieden. Dann wäre natürlich ein Vergleich der einzelnen Werte unter Bezug auf die Kontrollniere hinfällig. Diese Deutung trifft aber nicht zu; denn vergleichende Untersuchungen der Cholesterinwerte der linken und der rechten Niere ergaben gleiche Resultate. Wir können also den Cholesteringehalt der linken und den der rechten als gleich hoch ansehen. Außerdem sieht man, daß die nur mit Ringerlösung durchspülten Nieren alle Cholesterinwerte von der Größenordnung um 1,4—2 g% zeigen. Wenn Abweichungen von

diesen Zahlen vorkamen, so waren dies keineswegs Fälle, in denen der Cholesteringehalt nach der Durchströmung immer in gleichem Sinn zunahm. Es besteht jedenfalls kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem ursprünglich vorhandenen Cholesterin und dem nach der Durchspülung gefundenen. Für die Erklärung des wechselnden Verhaltens nach der Durchspülung bleibt demnach nur die andere Möglichkeit:

Es ist schon erwähnt worden, daß beim Aufschneiden der Nieren jedesmal eine gewisse Menge Flüssigkeit mit wechselndem Cholesteringehalt abfloß. Die Menge dieser abfließenden Flüssigkeit war nicht konstant, sondern schwankte in hohen Graden, obwohl jedes Mal eine äußerst dünne Scheibe mit gleichem Gewicht (s. o.) entnommen wurde. Es ist wahrscheinlich, daß von dieser Flüssigkeit und deren Cholesteringehalt die Zahl abhängt, die den prozentualen Cholesterinanstieg im Gewebe angibt.

Ordnet man die durchströmten Nieren einmal von dem Gesichtspunkt, daß man die verschiedenen Krankheiten, denen die Patienten erlegen waren, in bestimmte Gruppen zusammenfaßt, so ergibt sich der überraschende Befund, daß die Nieren von Kranken mit essentieller Hypertonie deutlich eine stärkere Erhöhung der Cholesterinwerte zeigen als die der anderen Gruppen.

In 9 Fällen konnten die Nieren von Hypertonikern durchströmt werden. Die prozentuale Zunahme des Cholesteringehaltes war hier in der Größenordnung um 50—68%. Ein Fall bildet eine Ausnahme; er ergab sogar eine Erhöhung von 100%.

Um andere Zusammenhänge mit Sicherheit herauslesen zu können, ist mein Material zu klein. Immerhin gewinnt man den Eindruck, als ob die septischen Fälle im allgemeinen keinerlei Cholesterin anlagern oder wenigstens in nur sehr geringem Maße. Einen verhältnismäßig hohen Wert fand ich in einem Fall S. 876: Hier war der Patient an einer Pyämie nach einem Gesichtsfurunkel zugrunde gegangen. Die Cholesterinzunahme betrug hier 12%. In einem anderen Fall (S. 892) — der Patient starb hier an einer Pneumonie — betrug die Erhöhung des Cholesterins nur 5%. In den übrigen Fällen, wo bei den Sektionen septische Prozesse gefunden wurden, betrug die Zunahme des Cholesterins stets 0%. Auffallend war noch, daß Stauungsnieren, obwohl die Durchströmung mit reiner Ringerlösung glatt von statten ging, mit Cholesterinlösungen nicht zu durchströmen waren. Zu- und Abfluß stockten schon nach wenigen Minuten. Dieses Ergebnis wurde in

8 Fällen gefunden; darunter waren 2 Fälle, bei denen die Stauung nur mikroskopisch festzustellen war.

Es ist schon eingangs erwähnt worden, daß bei Tieren in den Nierenepithelien eine stärkere Cholesterinablagerung gefunden worden ist, wenn ihnen während der Fütterungsperiode mit Cholesterin gleichzeitig Adrenalin injiziert worden ist. Daß diese Verfettung mit der Lipoidnephrose im Zusammenhang steht, ist nach den Arbeiten von W e s t p h a l unwahrscheinlich; er konnte zwar beim arteriellen Hochdruck einen Einfluß des Adrenalins auf die Fettablagerung feststellen, fand aber bei nephrotischen Erkrankungen keinerlei Adrenalinwirkung. In 3 Fällen habe ich die Nieren mit einer Cholesterinlösung durchströmt, der 0,1 mg% Adrenalin zugesetzt war. In 2 dieser Fälle sind die Kontrollnieren mit der gewöhnlichen Cholesterinlösung durchströmt worden. Im 3. Fall wurde ein Ast der Arteria renalis, der sich schon außerhalb der Niere abzweigte, während der Durchströmung mit Cholesterinringerlösung abgeklemmt. Nachdem durch den freien Ast 2 l geflossen waren, wurde die Klemme entfernt; jetzt wurden durch die ganze Niere noch 2 l reiner Ringerlösung geschickt. Die andere Niere wurde mit 2 l Cholesterinlösung, der 0,1 mg% Adrenalin zugesetzt war, durchströmt. In allen 3 Fällen zeigte sich, daß durch den Zusatz von Adrenalin der Cholesteringehalt der Niere nach der Durchströmung noch um weitere 10% gestiegen war. Die chemische Analyse des 3. Falles ergab folgende Werte:

Tabelle 2.

Durchströmung mit	Analyse Cholgehalt %	%
Ringer	1,7	
Cholesterin-Ringer	2,8	+ 58
Cholesterin-Ringer-Adrenalin .	2,95	+ 10

Außer in den 3 zuletzt genannten Fällen sind die Nieren nach Abschluß der Cholesterindurchströmung in etwa der Hälfte der Fälle noch 1—2 Stunden mit reiner Ringerlösung durchspült worden. Diese nachträgliche Durchströmung mit reiner Ringerlösung wurde vorgenommen, um zu sehen, ob sich von dem retinierten Cholesterin noch etwas wieder herausspülen ließ. In der aus Vene und Ureter fließenden Flüssigkeit war jedoch niemals Cholesterin auch nur in Spuren nachweisbar. In 3 Fällen wurden die Nieren nachträglich mit einer Acetonlösung durchströmt. Auch hier war in der ab-

fließenden Flüssigkeit kein Cholesterin nachweisbar. Die Konzentration der Acetonlösung war die gleiche wie bei der Cholesterinlösung.

Wie können wir nun die Differenzen in der Retention des Cholesterins bei den verschiedenen Krankheitszuständen erklären? Wenn ich oben ausführte, daß der verschiedene Gehalt mit Wahrscheinlichkeit darauf zu beziehen ist, daß nach dem Aufschneiden der Nieren verschiedene Mengen von Flüssigkeit abflossen, und daß in diesen Mengen der Cholesteringehalt größeren Schwankungen unterworfen ist, so können wir die im Gewebe nachgewiesenen Cholesterinsteigerungen dadurch erklären, daß das Cholesterin in den verschiedenen Fällen verschieden fest im Gewebe verankert war. Da aus der Tabelle ersichtlich ist, daß die höchsten Werte bei Hypertonikern gefunden waren, kann man also sagen, daß bei Hypertonikern das Cholesterin fester im Gewebe verankert ist. Die gleiche Erscheinung kann man finden, wenn man dem Cholesterin Adrenalin zusetzt. Ob die Steigerung der Cholesterinwerte in allen Fällen nach Adrenalinzusatz auftritt, ist nach den untersuchten Fällen nicht mit Sicherheit zu entscheiden, da diese Fälle alle aus höherem Lebensalter stammen, also aus einem Alter, wo die Gefäße schon mehr oder weniger atheromatöse Veränderungen aufweisen. Nach den Arbeiten von W e s t p h a l ergibt sich nämlich, daß bei der Atheromatose das Gewebe durch Adrenalin befähigt wird, Cholesterin in größeren Mengen zu speichern.

Außer den eben geschilderten Versuchen durchspülte ich noch einige Fälle mit einer C h o l e s t e r i n e m u l s i o n. Der Versuch, mit einer 0,5% Emulsion zu arbeiten, erwies sich als unmöglich. Der Zu- und Abfluß stockte sofort. Die histologische Untersuchung zeigte in diesen Fällen, daß schon die größeren Gefäße mit Fettröpfchen verstopft waren.

In 4 weiteren Fällen wählte ich eine 0,25% Emulsion. Diese Emulsion wurde mir liebenswürdigerweise von der Firma P r o m o n t a zur Verfügung gestellt. In diesen Fällen floß das Cholesterin in erheblicher Menge aus der Vene ab. Ein chemisch-quantitativer Nachweis liegt allerdings nicht vor.

W i r s e h e n a l s o, d a ß d i e N i e r e n f ü r k o l l o i d a l g e l ö s t e s C h o l e s t e r i n e i n e v o l l k o m m e n e S p e r r e b i l d e n, d a g e g e n e m u l g i e r t e s C h o l e s t e r i n ü b e r h a u p t n i c h t z u r ü c k h a l t e n, s o n d e r n e s f r e i p a s s i e r e n l a s s e n.

Auch diese Versuche sprechen dafür, daß es sich bei der

Retention des kolloidal gelösten Cholesterins nicht um eine reine Filterwirkung handeln kann, da ja das emulgierte, das aus viel größeren Teilchen besteht, z. T. hindurch gelassen wird. Die Versuche sprechen vielmehr dafür, daß das kolloidal gelöste Cholesterin an dem Nierengewebe als solchem verankert wird.

Von besonderem Interesse ist, daß nach Abschluß meiner Versuche von Merkulow eine Arbeit erschien, der feststellte, daß kolloidal gelöstes Cholesterin auch in der Leber vollkommen zurückgehalten wird.

Es wurde nun auch an mikroskopischen Präparaten untersucht, an welchen Stellen des Nierengewebes das retinierte Cholesterin abgelagert wird. Meine Ergebnisse sind allerdings im ganzen ziemlich negativ. Auch in der mit reiner Ringerlösung durchströmten Kontrollniere finden sich bei der Färbung mit Scharlachrot die Epithelien des Rindengebietes leicht rötlich gefärbt, ein Befund, wie er schon von Groß und Vorpahl beschrieben und von Munk erklärt worden ist. Es ist sehr schwer zu unterscheiden, ob in den Schnitten aus den mit Cholesterin durchströmten Nieren die diffuse Färbung im Rindengebiet stärker als in den Kontrollnieren ist. Mit Sicherheit ist eine Differenz zwischen beiden nicht festzustellen. Hervorzuheben ist, daß die Rotfärbung nur im Rindengebiet war; die Epithelien der geraden Harnkanälchen blieben ungefärbt, sowohl nach der Durchströmung mit reiner Ringerlösung als auch nach der Cholesterindurchströmung. Hingegen zeigten chemische Analysen, die an Mark- und Rindensubstanz getrennt durchgeführt wurden, keine erheblichen Differenzen in ihrem Cholesteringehalt. Die Unterschiede schwankten zwischen 0,9 und 4,5%, wobei die Rinde stets die höheren Werte aufwies.

In einigen Fällen konnte bei der mikroskopischen Untersuchung mit Sicherheit eine Vermehrung der Fetttröpfchen festgestellt werden. Während nämlich die Henle schen Schleifen in den Kontrollnieren keine Verfettung, höchstens eine diffuse rötliche Färbung zeigten, fanden sich in diesen Fällen in den entsprechenden Stellen der cholesterindurchströmten Nieren innerhalb der Zellen feinste rote bis braunrote Körnchen. In einzelnen Fällen waren diese Körnchen sogar in reichlichem Maße vorhanden.

Um nach Möglichkeit zu verhindern, daß etwa in den Gefäßen vorhandenes Cholesterin beim Schneiden abfließt, wurde zu einer zweiten Untersuchung das gesamte Material in Gelatine eingebettet.

Außerdem wurden die Schnitte etwas dicker angefertigt. Man konnte nun zwar auch in einigen Kontrollnieren im Lumen kleinerer Gefäße, besonders in den Vasa afferentia, kleine Fettröpfchen finden. Doch war dieser Befund niemals sehr erheblich; dagegen fanden sich in dem Gefäßapparat der cholesterindurchströmten Nieren diese Fettröpfchen in sehr reichlichem Maße.

Die histologischen Untersuchungen ergaben also kein deutliches und vor allen Dingen kein einheitliches Bild. Ich glaube allerdings, daß es nicht sehr erstaunlich ist, wenn die Ergebnisse der histologischen Untersuchung nur sehr geringfügig sind. Wenn man bedenkt, daß die Gesamtmenge des retinierten Cholesterins 0,6 g im Durchschnitt betrug, daß die Niere aber durchschnittlich 125 bis 150 g wiegt, so sieht man, daß die abgelagerten Cholesterinmengen nur einen sehr geringen Bruchteil ausmachen, der im histologischen Präparat kaum sichtbar sein kann. Ich glaube auch, daß die gleiche Tatsache zur Erklärung dafür herangezogen werden muß, daß, wie oben gesagt, nach der Durchströmung mit cholesterinhaltigen Medien, eine nachträgliche Durchströmung mit Ringerlösung vollkommen glatt vor sich geht, ohne daß das einmal retinierte Cholesterin wiederherausgeschwemmt wird.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß bei künstlicher Durchströmung der menschlichen Niere mit kolloidaler Cholesterinlösung das gesamte Cholesterin in der Niere zurückgehalten wird. Bei einer Durchströmung mit einer Cholesterinemulsion dagegen passiert das Cholesterin teilweise die Niere. Das retinierte Cholesterin wird in den einzelnen Fällen verschieden fest im Gewebe verankert. Besonders groß ist die retinierte Menge in den Fällen, wo ein Hypertonus vorlag, oder wo durch Nieren eine Cholesterinlösung geschickt wurde, der Adrenalin zugesetzt war. Über die Lokalisation der zurückgehaltenen Cholesterinmassen läßt sich etwas Genaues nicht aussagen. Trotzdem ist zu sagen, daß die mikroskopischen Bilder in keiner Weise denen entsprechen, die wir bei Lipoidnephrose sehen.

Literatur.

Achard et Codonnuis: Quelques cas de néphrose lipoidique. Bull. Soc. méd. Hop. Paris 46, 883—898.
Galdi et Cataldo: Per lo studio della nefrosi lipoidea.
Groß und Vorpahl: Dtsch. Arch. für klin. Med., Bd. 140, 1922.
Löwenthal: Zur Frage der Lipoidnephrose. Virch. Arch. f. patholog. Anatomie u. Physiologie, Bd. 261, 1926.
— Cholesterinverfütterung bei der Maus. Zentralblatt f. allg. Pathologie u. path. Anatomie, Bd. 36, 1925.
Merkulow: Morphologie d. Lipoidstoffwechsels. Virchows Archiv, Bd. 280.
Schönheimer, R.: Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 140, 1922.
Schmidtmann, M.: Experimentelles zur Frage der Schrumpfniere. Zentralblatt f. allg. Pathologie u. path. Anatomie, Bd. 140, Erg.-H., S. 226, 1927.
Seu, P.: La colesterinemia.
Westphal: Cholesterin und arterieller Hochdruck. Verhdlg. der Dtsch. Ges. f. innere Med. 1929.

Lebenslauf.

Am 30. Januar 1907 wurde ich, Max Lewy, als Sohn des Kaufmanns George Lewy in Berlin geboren. Ich besuchte das Königstädtische Realgymnasium, wo ich im Herbst 1925 das Zeugnis der Reife erhielt. Meine Studienzeit verbrachte ich an der Berliner Universität, wo ich am 15. November 1930 mein Staatsexamen beendet habe.